

# アルツハイマー病に関する アミロイド $\beta$ 1 分子の凝集動態を観察

日本大学生産工学部の吉宗一晃教授、茨城大学大学院理工学研究科の倉持昌弘助教及び京都大学大学院農学研究科の保川清教授らのグループは、認知症の大部分を占めるアルツハイマー病 (AD) に関するアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) の 1 分子の動態を回折 X 線ブリンキング法 (Diffracted X-ray Blinking: DXB)<sup>\*1</sup> を使って観察し、アデノシン三リン酸 (ATP) による  $A\beta$  動態の上昇がその凝集過程に影響を与えることを示唆しました。この成果は脳内に蓄積すると有害な  $A\beta$  凝集体の形成過程の理解だけでなく、アルツハイマー病の治療や、新しい治療薬の評価などへの貢献が期待できます。

本研究の成果は、国際学術誌「Scientific Reports」に 2024 年 4 月 7 日付けでオンラインにて発表されました。

## 【研究内容】

多くの AD 患者の脳内には  $A\beta$  の凝集体が存在することが知られています。このことから  $A\beta$  凝集体を脳から排出することが、AD の根本的な治療であると考えられています。日本で 2023 年に販売が開始されたレカネマブは脳内の  $A\beta$  を標的にした抗体薬で、 $A\beta$  に結合する抗体を使って脳内の  $A\beta$  を減少させ AD の進行を抑制します。 $A\beta$  は非常に凝集しやすく、すぐに凝集体となります。その形や大きさは様々で、 $A\beta$  が規則正しく並んだ線維状凝集体や、不規則に集まった非晶質凝集体があり、それらの生体への毒性も様々です。この様に凝集体は経時的に変化するため、その観察は非常に難しく、 $A\beta$  凝集体の理解を阻んでいます。

今回、研究グループは、 $A\beta$  の溶解性を高めるハイドロトロープ<sup>\*2</sup>である ATP 存在下で  $A\beta$  が線維化しにくくなることを示し (図 1)、ATP 存在下における  $A\beta$  の 1 分子の動態を DXB で観察することで、線維化しない原因が  $A\beta$  動態の上昇であることを示唆しました。この結果は、 $A\beta$  凝集体の毒性を低減させる方法の開発に寄与できるものであり、さらに、 $A\beta$  凝集体の形状に影響を与える物質の評価に DXB が有効であることが示されました。

本研究成果は Scientific Reports のオンライン版で公開されています。

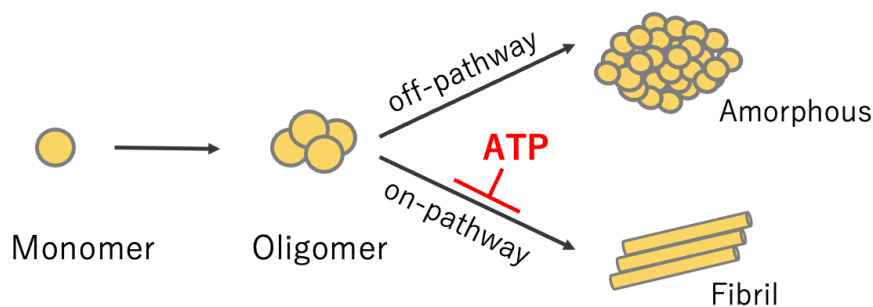


図 1.  $A\beta$  の凝集過程

ATPは線維化(Fibril)に向かう過程(on-pathway)を阻害する。

DXBにより、この原因が分子動態の向上であることを示唆した。

### 【掲載誌情報】

論文名 : Adenosine triphosphate induces amorphous aggregation of amyloid  $\beta$  by increasing  $A\beta$  dynamics

雑誌名 : Scientific Reports

DOI : 10.1038/s41598-024-58773-6

### 【用語解説】

※ 1  $A\beta$ に金ナノ粒子を化学標識させ、単色 X 線照射により得られる回折強度の時間変化を分析する方法で、1分子の動きを数 pm（数ミリメートルの 10 億分の 1）の精度で観察できる。

※ 2 水に溶けにくい物質を溶けやすくする性質を持つが、油を水に溶かし込む界面活性剤ほどの作用がない物質。

以 上